

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年2月10日 (10.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/012267 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 257/04 (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/010437

(22) 国際出願日: 2004年7月15日 (15.07.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-285266 2003年8月1日 (01.08.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 東洋化成工業株式会社 (TOYO KASEI KOGYO COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5300004 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 萩谷一剛 (HAGIYA, Kazutake) [JP/JP]; 〒6760082 兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成品研究所内 Hyogo (JP). 佐藤安浩 (SATO, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒6760082 兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成品研究所内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka (JP).

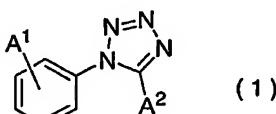
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

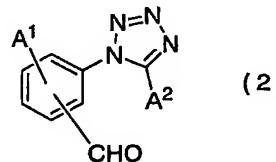
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: ALKOXYTETRAZOL-1-YLBENZALDEHYDE COMPOUND AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: アルコキシテトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物およびその製造方法



(57) Abstract: A process for producing an alkoxytetrazol-1-ylbenzaldehyde compound represented by the general formula (2): (wherein A¹ represents alkoxy and A² represents hydrogen, alkyl, or fluoroalkyl), characterized by reacting a 1-(alkoxyphenyl)-1H-tetrazole compound represented by the general formula (1): (wherein A¹ and A² are the same as defined above) with hexamethylenetetramine in a sulfonic acid solvent and subsequently hydrolyzing the reaction product. Thus, an alkoxytetrazol-1-ylbenzaldehyde compound can be safely and efficiently produced by formylating a 1-(alkoxyphenyl)-1H-tetrazole compound.



(57) 要約: 本発明は、一般式(1): (式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)で表される1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式(2): (式中、A¹およびA²は前記と同様である。)で表されるアルコキシテトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物の製造方法である。本発明によれば、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物をホルミル化して、アルコキシテトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造することができる。

WO 2005/012267 A1

明 細 書

アルコキシーテトラゾールー1-イル-ベンズアルデヒド化合物およびその製造方法

5

技 術 分 野

本発明は、新規なアルコキシーテトラゾールー1-イル-ベンズアルデヒド化合物およびその製造方法に関する。

背 景 技 術

10 アルコキシーテトラゾールー1-イル-ベンズアルデヒド化合物は、医薬中間体としての利用が報告されている。例えば、2-メトキシ-5-(5-メチルテトラゾールー1-イル)-ベンズアルデヒドは、主に鎮痛剤または抗炎症剤として有用な医薬品の重要な中間体として有用であることが知られている (EP 0 8 2 9 4 8 0 A 2)。また、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチルテトラゾールー1-イル)-ベンズアルデヒドは、主に鎮痛薬として有用な医薬品の重要な中間体として有用であることが知られている (WO 9 6 / 2 9 3 2 6)。

一方、芳香族化合物のホルミル化反応は古くから研究され、種々の方法が報告されている。代表例としては、(1)ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リソ用いる方法 (オーガニック シンセシス コレクティブ ポリューム (Org. Syn. 20th., Coll. Vol.) , 第4版, 1963年, p. 539)、(2)ジメチルホルムアミドとトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いる方法 (ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ ケミカル コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.) , 1990年, p. 1571)、(3)ヘキサメチレンテトラミンとトリフルオロ酢酸を用いる方法 (ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 第37版, 1972年, p. 3972)、(4)イミダゾールとトリフルオロ酢酸無水物を用いる方法 (テトラヘドロン (Tetrahedron.) , 第36版, 1980年, p. 2505)、(5)一酸化炭素と塩酸と塩化アルミニウム(III)を用いる方法 (オーガニック リアクションズ (Org. React.) , 第5版, 1960年, p. 290)、(6)シアノ化亜鉛(I)

I) と塩酸と塩化アルミニウム(III)を用いる方法 (ケミカル レビュー (Chem. Rev.) , 第 63 版, 1963 年, p. 526) が挙げられる。

しかしながら、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物のホルミル化反応を、上記(1)~(4)の方法を用いて行っても、ほとんど反応 5 が進行しない。また、上記(5)の方法では有毒な一酸化炭素を使用し、上記(6)の方法では反応系内でシアン化水素が生成するため、工業的には危険を伴う可能性がある。

従って、既知の方法を用いての1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物のホルミル化反応は、反応が進行しないか、または危険を伴うため 10 に、工業的には不利である。

発明の開示

本発明の目的は、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物をホルミル化して、アルコキシテトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造することのできる方法を提供することにある。 15

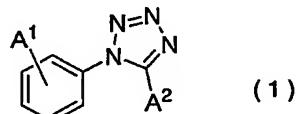
本発明の他の目的および特徴は、以下の記載により明らかにされるであろう。

本発明者らは、上記目的を達成するために銳意検討した結果、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することにより、アルコキシテトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。 20

すなわち、本発明は、下記に示すとおりのアルコキシテトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物およびその製造方法を提供するものである。

1. 一般式(1) ;

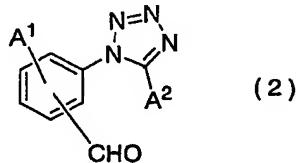
25



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される $1 - (\text{アルコキシフェニル}) - 1\text{H}-\text{テトラゾール}$ 化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (2) ;

5



(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表されるアルコキシテトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

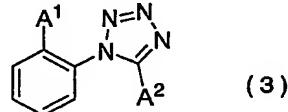
2. スルホン酸溶媒がメタンスルホン酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒であることを特徴とする上記項1に記載の方法。

3. $1 - (\text{アルコキシフェニル}) - 1\text{H}-\text{テトラゾール}$ 化合物 1 モルに対して、ヘキサメチレンテトラミンを 1.0 ~ 3.0 モル使用することを特徴とする上記項1または2に記載の方法。

4. A¹がメトキシ基を示し、A²が水素原子、メチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基を示すことを特徴とする上記項1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

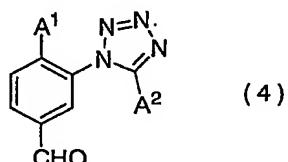
5. 一般式 (3) ;

20



(式中、A¹はアルコキシリル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される $1 - (2 - \text{アルコキシフェニル}) - 1\text{H}-\text{テトラゾール}$ 化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (4) ;

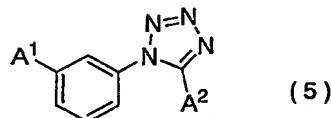


(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物の製造方法。

6. 一般式(5)；

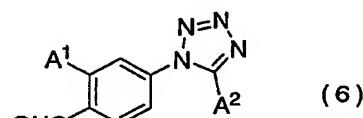
5



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

10 で表される1-(3-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式(6)；

15

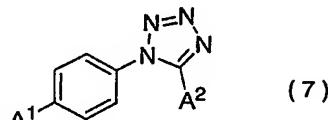


(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される2-アルコキシ-4-テトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物の製造方法。

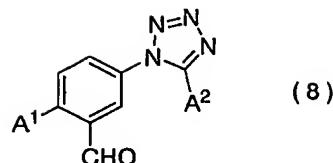
7. 一般式(7)；

20



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

25 で表される1-(4-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式(8)；



5 (式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

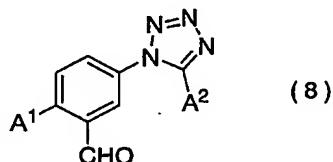
で表される2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物の製造方法。

8. 一般式 (2) ;



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

15 で表されるアルコキシテトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物（ただし、一般式 (8)）；



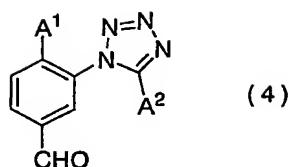
20

(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物を除く。）。

9. A¹に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在する上記項8に
25 記載のアルコキシテトラゾール-1-イルベンズアルデヒド化合物。

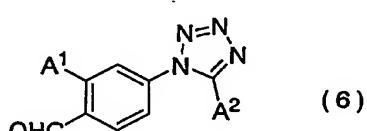
10. 一般式 (4) ;



5 (式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。) で表される4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化

1-1 \Rightarrow (a)

10



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

以下、本発明をより具体的に説明する。

まず、上記一般式（1）～（8）における A^1 および A^2 について説明する。

A^1 におけるアルコキシリル基のアルキル部分は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。

20 分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から、炭素数1～10のものが好ましく、炭素数1～4のものがより好ましい。アルコキシリル基の好適な具体例としては、メトキシリル基、エトキシリル基、n-プロポキシリル基、イソプロポキシリル基、ブトキシリル基、ブト-2-オキシリル基、2-メチルプロブ-1-オキシリル基、2-メチルプロブ-2-オキシリル基などが挙げられる。

25 A^2 におけるアルキル基は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から、炭素数1～10のものが好ましく、炭素数1～3のものがより好ましい。好適な具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基などが挙げられる。

A²における水素がフッ素で置換されたアルキル基は、原料の入手が容易な点から、直鎖状で炭素数が1～4で全ての水素がフッ素で置換されたアルキル基が好ましく、炭素数が1～2で全ての水素がフッ素で置換されたアルキル基がより好ましい。好適な具体例としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などが挙げられる。⁵

本発明においては、A¹としてはメトキシ基が特に好ましい。A²としては、水素原子、メチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基が特に好ましい。

本発明において、上記一般式（1）で表される $1 - (\text{アルコキシフェニル}) - 1\text{H}-\text{テトラゾール}$ 化合物としては、上記一般式（3）で表される $1 - (2 - 10 \text{アルコキシフェニル}) - 1\text{H}-\text{テトラゾール}$ 化合物、上記一般式（5）で表される $1 - (3 - \text{アルコキシフェニル}) - 1\text{H}-\text{テトラゾール}$ 化合物、上記一般式（7）で表される $1 - (4 - \text{アルコキシフェニル}) - 1\text{H}-\text{テトラゾール}$ 化合物などが挙げられる。

オキシ) -フェニル] -5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシ-フェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシ-フェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシ-フェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシ-フェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシ-フェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1-[2-(ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-エチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロブ-1-オキシ) -フェニル] -5-エチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロブ-2-オキシ) -フェニル] -5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシ-フェニル) -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシ-フェニル) -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシ-フェニル) -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシ-フェニル) -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシ-フェニル) -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-[2-(ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロブ-1-オキシ) -フェニル] -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロブ-2-オキシ) -フェニル] -5-プロビル-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシ-フェニル) -5-イソプロビル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシ-フェニル) -5-イソプロビル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシ-フェニル) -5-イソプロビル-1H-テトラゾール、1-[2-(ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-イソプロビル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロブ-1-オキシ) -フェニル] -5-イソプロビル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシ-フェニル) -5-イソプロビル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシ-フェニル) -5-イソプロビル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、

1 - (2-イソプロポキシフェニル) - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1 - (2-ブトキシフェニル) - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1 - [2 - (ブト-2-オキシ) - フェニル] - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1 - [2 - (2-メチルプロプ-1-オキシ) - フェニル] - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1 - [2 - (2-メチルプロプ-2-オキシ) - フェニル] - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1 - (2-メトキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1 - (2-エトキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1 - (2-プロポキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1 - (2-イソプロポキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1 - (2-ブトキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1 - [2 - (ブト-2-オキシ) - フェニル] - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1 - [2 - (2-メチルプロプ-1-オキシ) - フェニル] - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1 - [2 - (2-メチルプロプ-2-オキシ) - フェニル] - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に1 - (2-メトキシフェニル) - 1H-テトラゾール、1 - (2-メトキシフェニル) - 5-メチル-1H-テトラゾール、1 - (2-メトキシフェニル) - 5-エチル-1H-テトラゾール、1 - (2-メトキシフェニル) - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが好適である。

上記一般式(5)の1 - (3-アルコキシフェニル) - 1H-テトラゾール化合物は、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1 - (3-メトキシフェニル) - 1H-テトラゾール、1 - (3-エトキシフェニル) - 1H-テトラゾール、1 - (3-プロポキシフェニル) - 1H-テトラゾール、1 - (3-イソプロポキシフェニル) - 1H-テトラゾール、1 - (3-ブトキシフェニル) - 1H-テトラゾール、1 - [3 - (ブト-2-オキシ) - フェニル] - 1H-テトラゾール、1 - [3 - (2-メチルプロプ-1-オキシ) - フェニル] - 1H-テトラゾール、1 - [3 - (2-メチルプロプ-2-オキシ) - フェニル] - 1H-テトラゾール、1 - (3-メトキシフェ

ニル) - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- (3-エトキシフェニル) - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシフェニル) - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシフェニル) - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシフェニル) - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ) -フェニル] - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- (3-メトキシフェニル) - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- (3-エトキシフェニル) - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシフェニル) - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシフェニル) - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ) -フェニル] - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- (3-メトキシフェニル) - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (3-エトキシフェニル) - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシフェニル) - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシフェニル) - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシフェニル) - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ) -フェニル] - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] - 5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (3-メトキシフェニル) - 5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1- (3-エトキシフェニル) - 5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシフェニル) - 5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシフェニル) - 5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシフェニル) - 5-イソプロピル-1H-テトラゾ

ール、1-[3-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(3-エトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(3-プロポキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(3-イソプロポキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(3-ブトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[3-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシフェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-エトキシフェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-プロポキシフェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-イソプロポキシフェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-ブトキシフェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[3-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に1-(3-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが好適である。

上記一般式(7)の1-(4-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物は、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1-

(4-メトキシフェニル) -1H-テトラゾール、1- (4-エトキシフェニル) -1H-テトラゾール、1- (4-プロポキシフェニル) -1H-テトラゾール、1- (4-イソプロポキシフェニル) -1H-テトラゾール、1- (4-ブトキシフェニル) -1H-テトラゾール、1- [4- (ブト-2-オキシ) -フェニル] -1H-テトラゾール、1- [4- (2-メチルプロブ-1-オキシ) -フェニル] -1H-テトラゾール、1- [4- (2-メチルプロブ-2-オキシ) -フェニル] -1H-テトラゾール、1- (4-メトキシフェニル) -5-メチル-1H-テトラゾール、1- (4-エトキシフェニル) -5-メチル-1H-テトラゾール、1- (4-イソプロポキシフェニル) -5-メチル-1H-テトラゾール、1- (4-ブトキシフェニル) -5-メチル-1H-テトラゾール、1- [4- (ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-メチル-1H-テトラゾール、1- [4- (2-メチルプロブ-1-オキシ) -フェニル] -5-メチル-1H-テトラゾール、1- [4- (2-メチルプロブ-2-オキシ) -フェニル] -5-メチル-1H-テトラゾール、1- (4-メトキシフェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1- (4-エトキシフェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1- (4-プロポキシフェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1- (4-イソプロポキシフェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1- (4-ブトキシフェニル) -5-エチル-1H-テトラゾール、1- [4- (ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-エチル-1H-テトラゾール、1- [4- (2-メチルプロブ-1-オキシ) -フェニル] -5-エチル-1H-テトラゾール、1- [4- (2-メチルプロブ-2-オキシ) -フェニル] -5-エチル-1H-テトラゾール、1- (4-メトキシフェニル) -5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (4-エトキシフェニル) -5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (4-プロポキシフェニル) -5-プロピル-1H-テトラゾール、1- (4-ブトキシフェニル) -5-プロピル-1H-テトラゾール、1- [4- (ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-プロピル-1H-テトラゾール、1- [4- (2-メチルプロブ-

1-オキシ) -フェニル] -5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] -5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-メトキシ-フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-エトキシ-フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-プロポキシ-フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-イソプロポキシ-フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-ブトキシ-フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] -5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] -5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル) -5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル) -5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル) -5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル) -5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル) -5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ) -フェニル] -5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] -5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ) -

フェニル] - 5 - ペンタフルオロエチル - 1 H - テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール、1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 1 H - テトラゾール、1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 1 H - テトラゾール、1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - テトラゾールが好適である。

本発明のアルコキシ - テトラゾール - 1 - イル - ベンズアルデヒド化合物の製造方法において、ヘキサメチレンテトラミンの使用量は、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール化合物 1 モルに対して 1.0 ~ 3.0 モルが好ましく、1.2 ~ 2.0 モルがより好ましい。

10 本発明で使用されるスルホン酸溶媒は、水が含まれていなければ特に制限は無いが、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール化合物を溶解するスルホン酸溶媒が好ましい。具体的には、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ペンタフルオロエタンスルホン酸などが挙げられ、これらを单一溶媒として用いても適当な混合溶媒として用いても構わない。これらのスルホン酸溶媒の中で、メタンスルホン酸 : トリフルオロメタンスルホン酸 = 1 : 0.6 ~ 1.5 (容量比) の混合溶媒が特に好ましい。スルホン酸溶媒の使用量は、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール化合物 1 g に対して 1 ~ 1.5 m l であるのが好ましく、5 ~ 10 m l であるのがより好ましい。

20 上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール化合物とヘキサメチレンテトラミンとの反応は、スルホン酸溶媒中で加熱することにより行われる。反応温度は、低すぎると反応速度が小さくなり、高すぎると副生成物が多くなるため、50 ~ 150°C 程度が好ましく、80 ~ 100°C 程度がより好ましい。また、反応時間は、1 ~ 8 時間程度が好ましく、2 ~ 5 時間程度が 25 より好ましい。

上記反応の終了後、室温まで冷却した後に、水を系内に加えるかまたは水に反応溶液を加えて、加水分解を行う。水の使用量は、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール化合物 1 g に対して 1 ~ 1.5 m l であるのが好ましく、5 ~ 15 m l であるのがより好ましい。加水分解の温度は、

0～30℃程度が好ましく、0～15℃程度がより好ましい。加水分解の時間は、15分間～2時間程度が好ましく、30分間～1時間程度がより好ましい。

次いで、抽出、分液操作、脱湿、溶媒留去等の常法により粗生成物を得た後に、
5 晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製により、上記一般式（2）で表されるアルコキシーテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物が得られる。

本発明において、上記一般式（2）で表されるアルコキシーテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物としては、上記一般式（4）で表される4-アルコキシ-3-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物、上記一般式
10 10（6）で表される2-アルコキシ-4-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物、上記一般式（8）で表される2-アルコキシ-5-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物などが挙げられる。上記一般式（2）で表されるアルコキシーテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物においては、
A¹に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在するのが好ましい。
15 本発明によれば、1-（アルコキシフェニル）-1H-テトラゾール化合物をホルミル化して、アルコキシーテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造することができる。

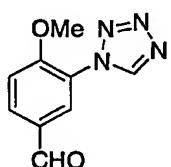
発明を実施するための最良の形態

20 以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

実施例 1

4-メトキシ-3-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド

25



100m1 フラスコに、1-（2-メトキシフェニル）-1H-テトラゾール3g（17.0mmol）、メタンスルホン酸15m1、トリフルオロメタン

スルホン酸 1.5 m l およびヘキサメチレンテトラミン 4.77 g (34.0 mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 3.0 m l に反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (6.0 m l × 3) で抽出し、得られた有機層を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (9.0 m l × 1)、水 (9.0 m l × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらジクロロメタン 6 m l とイソプロピルアルコール 9 m l の混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、4-メトキシ-3-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド 0.97 g を白色固体として得た (収率 27.9%)。

融点: 156.8 - 158.7℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3155, 1688, 1607, 1516, 1468, 1439, 1292, 1258, 1221, 1180, 1153, 1088, 1009, 901, 820, 671, 662, 640

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 9.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 188.91, 154.89, 142.78, 132.13, 130.32, 126.38, 123.62, 112.64, 56.97

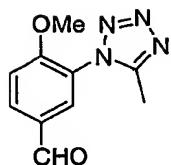
元素分析

計算値 (C₉H₈N₄O₂) : C 52.94%, H 3.95%, N 27.44%

実測値: C 52.92%, H 3.57%, N 26.91%

25 実施例 2

4-メトキシ-3-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド



5 10m1 フラスコに、1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール100mg (0.526mmol)、メタンスルホン酸0.5m1、トリフルオロメタンスルホン酸0.5m1およびヘキサメチレンテトラミン1.11mg (0.789mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水1m1に反応10溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (5m1×3) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (10m1×1)、水 (10m1×1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン) で精製し、4-メトキシ-3-(5-メチル-1-ラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド6.8mgを白色固体として得た (収率59.3%)。

融点: 156.9-157.4℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 2998, 2805, 1689, 1605, 1508, 1290, 1271, 1252, 1180, 1011, 824

20 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 9.94 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5Hz, 2.0Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 188.90, 158.16, 153.15, 134.09, 130.04, 129.42, 123.11, 112.56, 56.67, 9.12

元素分析

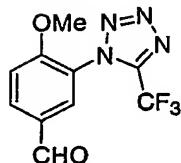
計算値 (C₁₀H₁₀N₄O₂) : C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%

実測値: C 55.11%, H 4.45%, N 25.41%

実施例 3

4-メトキシ-3-(5-トリフルオロメチル-1-イソトロソール-1-イル)-ベンズアルデヒド

5



100 mL フラスコに、1-(2-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール3 g (12.3 mmol)、メタンスルホン酸15 mL、トリフルオロメタンスルホン酸15 mL およびヘキサメチレンテトラミン3.45 g (24.6 mmol) を加え、100°Cまで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水30 mLに反応溶液を加え、5°Cで30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (60 mL × 3) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (90 mL × 1)、水 (90 mL × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらイソプロピルアルコール9 mLとジイソプロピルエーテル9 mLの混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、4-メトキシ-3-(5-トリフルオロメチル-1-イソトロソール-1-イル)-ベンズアルデヒド2.14 gを白色固体として得た (収率62.2%)。

融点: 78.5–79.6°C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1699, 1611, 1530, 1512, 1460, 1304, 1287, 1256, 1177, 1144, 1105, 1045, 1030, 1011, 901, 826, 756, 679, 638

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 9.95 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 188.43, 158.08, 147.72, 147.30, 146.88, 146.46, 135.11, 129.66, 1

28. 54, 122. 05, 121. 61, 118. 90, 116. 21, 11
3. 50, 112. 48, 56. 70

元素分析

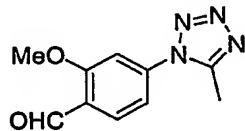
計算値 (C₁₀H₇F₃N₄O₂) : C 44. 13%, H 2. 59%, N 20. 58%

5 実測値: C 43. 82%, H 2. 56%, N 20. 41%

実施例4

2-メトキシ-4-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

10



20 ml フラスコに、1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール1g (5.26mmol)、メタンスルホン酸5ml、トリフルオロメタンスルホン酸5ml およびヘキサメチレンテトラミン1.12g (7.89mmol) を加え、100°Cまで昇温して3.5時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水15mlに反応溶液を加え、5°Cで30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン(20ml×3)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(20ml×1)、水(20ml×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、ジクロロメタン0.5mlとトルエン1mlの混合溶媒を用いて再結晶し、次いで、濾取、乾燥し、2-メトキシ-4-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド171mgを白色固体として得た(収率14.9%)。

融点: 131.7-132.0°C

25 IR (KBr, cm⁻¹) : 3072, 2876, 1684, 1609, 1470, 1396, 1306, 1283, 1240, 1011, 881

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 10.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 187.90, 162.22, 151.19, 139.19, 129.95, 125.48, 115.48, 108.30, 56.38, 10.38

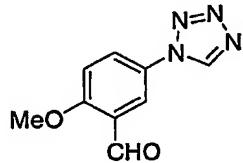
元素分析

5 計算値 (C₁₀H₁₀N₄O₂) : C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%
実測値: C 54.43%, H 4.21%, N 25.29%

実施例 5

2-メトキシ-5-テトラゾール-1-イルベンズアルデヒド

10



100m1 フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール3g (17.0mmol)、メタンスルホン酸15m1、トリフルオロメタン15スルホン酸15m1およびヘキサメチレンテトラミン4.78g (34.0mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水30m1に反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン(60m1×3)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(90m1×1)、水(90m1×1)で20洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒除去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらジクロロメタン5m1とトルエン5m1の混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、2-メトキシ-5-テトラゾール-1-イルベンズアルデヒド1.61gを白色固体として得た(収率46.3%)。

25 融点: 170.7-171.7℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3125, 1674, 1611, 1506, 1468, 1398, 1281, 1260, 1217, 1186, 1096, 1009, 841

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 10.59 (s, 1H), 8.97 (s, 1

H), 8.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)

元素分析

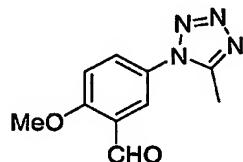
5 計算値 ($C_9H_8N_4O_2$) : C 52.94%, H 3.95%, N 27.44%

実測値: C 52.69%, H 3.76%, N 27.37%

実施例6

2-メトキシ-5-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

10



10ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-15 テトラゾール 500mg (2.63mmol)、メタンスルホン酸 2.5ml、トリフルオロメタンスルホン酸 2.5ml およびヘキサメチレンテトラミン 55 4mg (3.94mmol) を加え、100°Cまで昇温して2時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 5ml に反応溶液を加え、5°Cで30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (10ml × 3) で抽出し、得られた有機層を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml × 1)、水 (10ml × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) で精製し、2-メトキシ-5-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 290mg を白色 20 固体として得た (収率 50.6%)。

融点: 131.9 - 133.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3010, 2870, 1683, 1616, 1523, 1502, 1393, 1279, 1184, 1018, 843, 633, 536
 1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 10.48$ (s, 1H), 7.87 (d, $J =$

2. 9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H)

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 187.80, 162.34, 151.52, 5131.74, 126.90, 125.19, 124.01, 113.37, 56.39, 9.77

元素分析

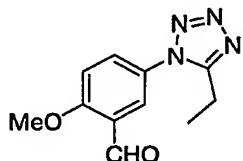
計算値 (C₁₀H₁₀N₄O₂) : C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%

実測値: C 55.06%, H 4.56%, N 24.97%

10 実施例 7

2-メトキシ-5-(5-エチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

15



100 mL フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール 3 g (14.7 mmol)、メタンスルホン酸 15 mL、トリフルオロメタンスルホン酸 15 mL およびヘキサメチレンテトラミン 4.13 g (29.4 mmol) を加え、100°Cまで昇温して 3 時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 30 mL に反応溶液を加え、5°Cで 30 分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (60 mL × 3) で抽出し、得られた有機層を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (90 mL × 1)、水 (90 mL × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで 1 時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらジクロロメタン 3 mL とイソプロピルアルコール 12 mL の混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、2-メトキシ-5-(5-エチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 1.28 g を白色固体として得た (収率 37.5%)。融点: 137.5 - 138.4°C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1682, 1612, 1501, 1452, 1396, 1279, 1246, 1182, 1173, 1117, 1055, 1015, 843, 652, 534

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 10.49 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 187.54, 162.19, 155.86, 131.81, 126.59, 124.97, 124.16, 113.31, 510.6.36, 17.41, 11.51

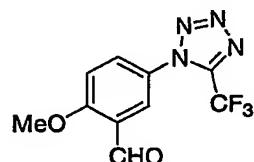
元素分析

計算値 (C₁₁H₁₂N₄O₂) : C 56.89%, H 5.21%, N 24.12%

実測値 : C 56.58%, H 5.26%, N 24.11%

実施例 8

15 2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル) -ベニズアルデヒド



20

50m1 フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール2g (8.19mmol)、メタンスルホン酸20m1 およびヘキサメチレンテトラミン1.38g (9.83mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、25 アイスバスで冷却した水20m1を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、トルエン (20m1×2) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (20m1×1)、水 (20m1×1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) で精製

し、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-1-イソトロソール-1-イル)-ベンズアルデヒド0.61gを白色固体として得た(収率27.4%)。

融点:117.0-117.3°C

IR(KBr, cm⁻¹): 1684, 1612, 1533, 1499, 1456,
 5 1396, 1319, 1283, 1250, 1205, 1161, 1109, 1051, 1034, 1016, 839, 652
¹H-NMR(CDCl₃): δ=9.95(s, 1H), 8.15(dd, J=8.5Hz, 2.0Hz, 1H), 7.94(d, J=2.0Hz, 1H), 7.25(d, J=8.5Hz, 1H), 3.92(s, 3H)
 10 ¹³C-NMR(CDCl₃): δ=187.21, 163.08, 146.62, 146.19, 145.78, 145.36, 131.85, 125.34, 125.19, 125.16, 121.71, 119.01, 116.31, 113.61, 113.25, 56.52

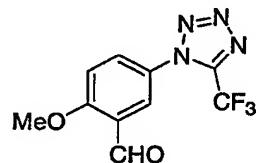
元素分析

15 計算値(C₁₀H₇F₃N₄O₂): C 44.13%, H 2.59%, N 20.58%
 実測値: C 44.43%, H 2.59%, N 20.53%

実施例9

2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-1-イソトロソール-1-イル)-ベンズアルデヒド

20



300m1フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール15g(61.4mmol)、メタンスルホン酸37.5m1、トリフルオロメタンスルホン酸37.5m1およびヘキサメチレンテトラミン17.22g(122.8mmol)を加え、100°Cまで昇温して2時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水75m1に反応溶液を加え、5°Cで30分攪拌した。次いで、クロロホルム

(150m1×2)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(150m1×1)、水(150m1×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらイソプロピルアルコール75m1を用いて晶析し、次いで、
5 濾取、乾燥し、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド11.66gを白色固体として得た(収率69.7%)。

融点: 117.0-117.3°C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1684, 1612, 1533, 1499, 1456, 1396, 1319, 1283, 1250, 1205, 1161, 1109, 1051, 1034, 1016, 839, 652

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 9.95 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 187.21, 163.08, 146.62, 146.19, 145.78, 145.36, 131.85, 125.34, 125.19, 125.16, 121.71, 119.01, 116.31, 113.25, 56.52

元素分析

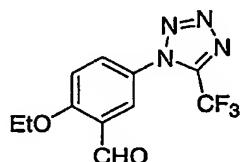
20 計算値 (C₁₀H₇F₃N₄O₂) : C 44.13%, H 2.59%, N 20.58%

実測値: C 44.43%, H 2.59%, N 20.53%

実施例10

2-エトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

25



100m1 フラスコに、1-(4-エトキシフェニル)-5-トリフルオロオロ

メチル-1H-テトラゾール4 g (15. 5 mmol)、メタンスルホン酸10 m1、トリフルオロメタンスルホン酸10 m1およびヘキサメチレンテトラミン4. 34 g (31. 0 mmol)を加え、100℃まで昇温して2時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水20 m1に5 反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、クロロホルム (50 m1×3)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (80 m1×1)、水 (80 m1×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で精製し、2-エトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド1. 01 gを白色10 固体として得た (収率22. 8%)。

融点: 87. 9-88. 4℃

IR (KBr, cm⁻¹) : 3075, 2941, 2889, 1692, 1609, 1533, 1501, 1447, 1389, 1321, 1285, 1271, 15 1246, 1211, 1171, 1155, 1118, 1038, 816, 669
¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 10. 51 (s, 1H), 7. 94 (d, J = 2. 7 Hz, 1H), 7. 66 (dd, J = 8. 8 Hz, 2. 7 Hz, 1H), 7. 23 (d, J = 8. 8 Hz, 1H), 4. 30 (q, J = 7. 0 Hz, 2 H), 1. 57 (d, J = 7. 0 Hz, 3H)
20 ¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 187. 66, 162. 81, 146. 79, 146. 39, 145. 97, 145. 55, 131. 91, 125. 24, 1 21. 84, 119. 14, 116. 44, 113. 97, 113. 73, 65. 25, 14. 43

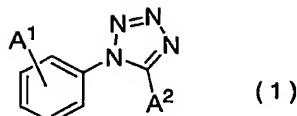
元素分析

25 計算値 (C₁₁H₉F₃N₄O₂) : C 46. 16%, H 3. 17%, N 19. 58%
実測値: C 45. 99%, H 3. 05%, N 20. 08%

請求の範囲

1. 一般式 (1) :

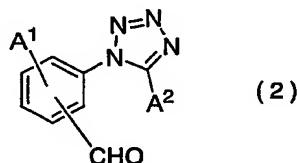
5



(式中、A¹はアルコキシリル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

10 表される1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (2) ;

15



(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

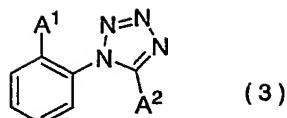
で表されるアルコキシテトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物の製造方法。

20 2. スルホン酸溶媒がメタンスルホン酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

3. 1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物1モルに対して、ヘキサメチレンテトラミンを1.0~3.0モル使用することを特徴とする請求項1に記載の方法。

4. A¹がメトキシ基を示し、A²が水素原子、メチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基を示すことを特徴とする請求項1に記載の方法。

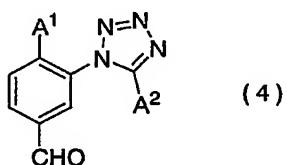
5. 一般式 (3) ;



5 (式中、A¹はアルコキシリル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される1-(2-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (4) ;

10

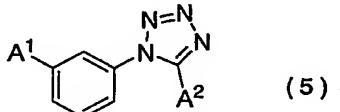


(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

15 で表される4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物の製造方法。

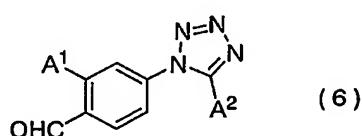
6. 一般式 (5) ;

20



(式中、A¹はアルコキシリル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

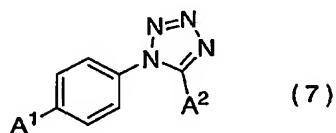
で表される1-(3-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、
25 スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (6) ;



(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される2-アルコキシ-4-テトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物の製造方法。

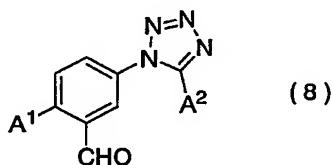
5 7. 一般式(7)；



(式中、A¹はアルコキシリル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される1-(4-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式(8)；

15

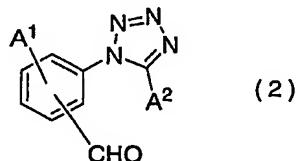


(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物の製造方法。

8. 一般式(2)；

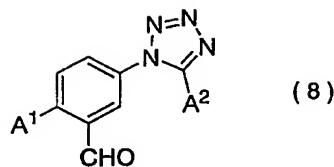
25



(式中、A¹はアルコキシリル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表されるアルコキシ-テトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物(た

だし、一般式（8）；



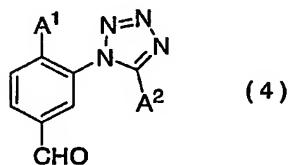
5

（式中、A¹およびA²は前記と同様である。）

で表される2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物を除く。）。

10 9. A¹に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在する請求項8に記載のアルコキシテトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物。

10. 一般式（4）；

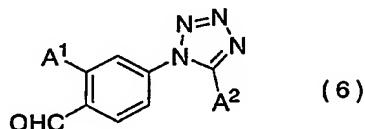


15

（式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。）

20 で表される4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化合物。

11. 一般式（6）；



25

（式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。）

で表される2-アルコキシ-4-テトラゾール-1-イルーベンズアルデヒド化

31

合物。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1' C07D257/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1' C07D257/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 09-505275 A (Glaxo Group Ltd.), 27 May, 1997 (27.05.97), Full text; particularly, intermediates 5 to 8, 13 to 17, 23 to 25 & WO 95/08549 A1 & EP 720609 A1 & US 5703240 A & CA 2172529 A & CN 1135218 A & ZA 9407291 A & HU 75648 A	1-4, 7 5, 6, 8-11
Y A	JP 11-502810 A (Glaxo Group Ltd.), 09 March, 1999 (09.03.99), Full text; particularly, intermediates 5, 6, 14 & WO 96/29326 A1 & EP 815104 A1 & US 5919803 A & AU 9653335 A & ZA 9602200 A	1-4, 7 5, 6, 8-11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Date of the actual completion of the international search
14 October, 2004 (14.10.04)Date of mailing of the international search report
02 November, 2004 (02.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010437

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/006263 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 January, 2002 (24.01.02), Claim 8; page 15, line 1 to page 17, line 19; example 17 & EP 1304328 A1 & US 2003/204100 A1	1-4, 7
Y	SUZUKI, Yuji et al., Formylation of phenols with electron-withdrawing groups in strong acids., Synthesis of substituted salicylaldehydes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1983, Vol.31, No.5, p.1751-3	1-4, 7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. C17 C07D257/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. C17 C07D257/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 09-505275 A (グラクソ、グループ、リミテッド) 1997.05.27 全文、特に中間体5~8、13~17、23~25参照	1-4, 7
A	&WO 95/08549 A1 &EP 720609 A1 &US 5703240 A &CA 2172529 A &CN 1135218 A &ZA 9407291 A &HU 75648 A	5, 6, 8-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14.10.2004	国際調査報告の発送日 02.11.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区鍛錬三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 根本 佳予子 4 P 9638 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き) 関連すると認められる文献	引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	Y	JP 11-502810 A (グラクソ、グループ、リミテッド) 1999.03.09 全文、特に中間体5、6、14参照	1-4, 7
	A	&WO 96/29326 A1 &EP 815104 A1 &US 5919803 A &AU 9653335 A & ZA 9602200 A	5, 6, 8-11
	Y	WO 2002/006263 A1 (中外製薬株式会社) 2002.01.24 請求項8、15頁1行~17頁19行、実施例17参照 &EP 1304328 A1 &US 2003/204100 A1	1-4, 7
	Y	SUZUKI, Yuji et al., Formylation of phenols with electron-withdrawing groups in strong acids. Synthesis of substituted salicylaldehydes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1983, Vol. 31, No. 5, p. 1751-3	1-4, 7